FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N° 294

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Henri MONESTIER

Né le 14 janvier 1899 à Commentry (Allier)

L'INTRADERMORÉACTION AU FERRICYANURE DE POTASSIUM DANS LES ICTÈRES

Président : M. BAUDOUIN, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentle.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
REFTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale
LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.
BASSET . . .	Clinique chirurgicale.

MM.	
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
HEITZ BOYER	Clinique chirurgicale.
MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidentés du tr vail, les mutilés de guerre et les infirme adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinio mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comm propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni impr bation.

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MES AMIS

A M. le Professeur BAUDOUIN

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique médicale
Médecin de l'Hôpital Laënnec

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A M. le Professeur agrégé Noël FIESSINGER.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et dans le service de qui nous avons pu accomplir ce travail. En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE CLERMONT-FERRAND ET DE PARIS

INTRODUCTION

Au cours de 1929, le Pr Brugsch, de l'Université de Halle, s'est attaché à la mise au point d'une réaction destinée dans son esprit à aider à la classification des ictères.

Partant du principe de la décomposition dans l'organisme de l'hémoglobine, puis de la transformation de l'hématine, soit par la cellule hépatique, soit en dehors d'elle, en bilirubine et fer, Brugsch prétend pouvoir, dans certains ictères, à l'aide d'un réactif approprié, mettre en évidence ce fer et base sur ce procédé et les réactions obtenues sur les différentes teintes de tissus ictérique, toute une classification.

Cette interprétation ne semble pas avoir été adoptée d'emblée par tous. Elle a suscité en Allemagne des polémiques. Le Pr Dietrich et après lui Hollos et Versen ont soutenu une toute autre théorie.

Jusqu'ici la question semble avoir été peu étudiée en France. C'est pourquoi nous pensons qu'il ne serait pas inutile de faire part des constatations qu'il nous a été donné de faire à ce sujet à la Maison Municipale de Santé de Paris.

ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

La classification des ictères

Dans son premier article intitulé « Zur analyse des ictérus » Brugsch nous fait part de ses conceptions au sujet des ictères et dit : « Après avoir étudié depuis des années l'élaboration et l'excrétion des pigments biliaires et du fer, j'ai réussi à établir une classification tant clinique que physio-pathologique des ictères.

« J'appelle *ictères* dans ce travail, seulement les jaunisses dues aux pigments biliaires qui sont en *dépôt, retenus, stagnants,* et non fixsé définitivement dans la peau.

« Dès 1911 j'ai montré avec Yoshimoto que l'hématine, qui est un des constituants de l'hémoglobine, se décompose dans l'organisme en bilirubine et en fer. Quantitativement l'équation hématine égale bilirubine plus fer et respectée dans ce processus ».

Ici, je me permettrai une digression en faisant remarquer que Brugsch semble ignorer que le phénomène de transformation en bilirubine et fer dont il semble prendre la première observation à son compte en 1911, était déjà connu en France.

Voici à ce propos ce qu'écrivaient MM. Noël Fiessinger et Louis Lyon-Caen dans un article intitulé « Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux » (Extrait du *Journal de physiologie et de pathologie générale*, n° 6, novembre 1910).

« L'hémoglobine se compose de deux éléments : Une substance protéique, la globine et une combinaison organique ferrugineuse, l'hématine. C'est aux dépens de l'hématine que la cellule hépatique forme le pigment biliaire. Dans cette transformation la cellule hépatique agit en séparant le fer de l'hématine. Ce fer se trouve hydraté et transformé en pigment ocre. Ainsi, l'hémoglobine donne naissance par hydrolyse et oxydation à deux pigments : La bilirubine ou un isomère qui est l'hématoporphyrine, et le pigment ocre, pigment ferrugineux donnant les réactions histochimiques du fer (Réaction au ferrocyanure de potassium et au sulfhydrate d'ammoniaque). La cellule hépatique peut effectuer à elle seule cet ensemble de réactions ».

Dans l'article extrait de la *Revue générale de clinique et de thérapeutique* (*Journal des praticiens*) intitulé « Classification pathogénique et clinique des ictères de l'adulte M. Noël Fiessinger, écrit en 1910 :

« Ainsi donc, l'hématine donne naissance à la bilirubine et au pigment ocre : Cette transformation de l'hématine en bilirubine constitue le pivot de la pathogénie des ictères hémolytiques. Il n'est pas nécessaire d'admettre l'intervention active de la cellule hépatique, de nombreuses observations prouvent que le pigment biliaire peut se former spontanément dans une collection

sanguine ; c'est ce que démontrent les bilirubigénies locales ».

Ces constatations montrent qu'en France la conception de Brugsch est classique et admise sans discussion au moment où il s'en attribue la paternité.

Brugsch poursuit : « Avec Irger j'ai pu montrer que le foie excrète par la bile autant de fer et de bilirubine qu'il en a reçu du sang sous forme d'hématine ; de là notre conception de la « cholérèse » c'est-à-dire du rôle excréteur du foie quant à la bile.

Des travaux faits avec Retzloff au sujet du dosage quantitatif de l'urobilinogène dans les selles afin de saisir le métabolisme sanguin quantitatif de cet élément, nous avons dû conclure ainsi : Un ictère peut se constituer cliniquement lorsque la cholérèse est normale comme débit, mais gênée dans son excrétion, d'où ictère mécanique ; un ictère peut apparaître lorsque le débit d'hématine est exagéré (à cause d'une énorme mise en liberté d'hémoglobine) et que la cholérèse ne peut en suivre le rythme accéléré ; dans ce cas nous assistons à un ictère hémolytique.

L'ictère peut encore être dû au fait que le foie peut devenir acholurique, c'est-à-dire qu'il n'y a plus élaboration de bile.

En 1921 à la Société Médicale de Berlin j'ai, au sujet d'une communication de Kraus, discuté la question suivante : Si, dans l'ictère acholurique, la bilirubine n'est pas formée dans le foie il faut admettre sa formation extra-hépatique.

Stadelmann me répondit que, jusqu'à ce que l'on aie des preuves absolues du siège de la formation de bilirubine, il ne fallait considérer l'ictère que comme un symptôme et non une entité morbide.

Les expériences de Mann et Magath sur des chiens hépatectomisés ne prouvent pas autre choses que ceci :

Normalement, c'est le foie qui élabore la bilirubine, dans des circonstances très spéciales, de la bilirubine peut être élaborée ailleurs que dans le foie. L'étude du rôle de la peau dans les ictères m'a donné la solution du problème.

J'ai simplement suivi l'évolution des épanchements sanguins dans la peau. La tache bleue rougeâtre devient verte au bout de quelques jours, la teinte verte est due aux pigments biliaires, partout où l'on voit la tache verte, la peau contient de la bilirubine, et du fer bivalent ».

Ces bilirubigénies locales ont été étudiées depuis fort longtemps en France ; Froin en 1906, a étudié la formation de pigments biliaires dans les hémorragies méningées où l'on retrouve de la bilirubine dans le liquide céphalo-rachidien ; après lui le Pr Widal et Joltrain, en 1909, le Pr Guillain et Troisier, en 1909 également observent le même phénomène dans les hémothorax d'origine traumatique, puis Widal et Bénard dans les taches purpuriques.

Brugsch poursuit : « La peau est donc capable de transformer l'hématine en bilirubine et fer. C'est dans le scorbut où les ecchymoses peuvent être considérables, que l'on a pu observer un ictère uniquement dû à ce phénomène : On a exploré le foie et on a trouvé la cho-

lérèse non seulement normale, mais encore augmentée. Dans ce cas particulier, nous avons un bel exemple d'ictère « dermatique » à opposer à l'ictère « hépatique ». La bilirubine s'est formée *in situ*, c'est-à-dire dans la peau ; on peut conclure que des suffusions sanguines peuvent provoquer un ictère non seulement à leur propre niveau, mais même un petit ictère généralisé d'origine cutanée en l'absence de tout trouble de la fonction hépatique ; le foie étant intact cette bilirubine là est très rapidement rejetée avec la bile ».

Un autre article de Brugsch nous apprend la classification des ictères qu'il nous propose au point de vue coloration des téguments.

Cliniquement, dit-il, le problème des ictères en est resté à l'heure actuelle là ou l'avait laissé Gubler avec son ictère hémaphéique et son ictère biliphéique.

« Les ictères peuvent être classés suivant le comportement de la bilirubine et du fer qui proviennent tous deux d'une source commune, l'hémoglobine et tous les deux très importants quant à la question du siège de l'excrétion de ses sous-produits.

L'étude des ictères nous en fait distinguer quatre espèces très différentes, et cela à vue d'œil.

I. Un type jaune-rouge-brun . . . ictère *rubine*
II. Un type vert-jaune ou verdâtre . . ictère *verdine*
III. Un type jaune-clair, citron-rosé . . ictère *flavine*
IV. Un type avec zones brunes, caramel ictère *mélasse*

Nous ne trouvons l'ictère verdine typique que chez les ictères mécaniques : obstacle sur les grandes voies,

épaississement de la bile qui passe dense et chargée dans le sang. C'est à la biliverdine que cette teinte est due.

L'ictère rubine se retrouve dans tous les ictères hépato-toxiques : atrophie aiguë ou subaiguë du foie, dystrophies du foie avec acholérèse ou hypocholérèse, c'est-à-dire diminution de la formation de bile à cause du grand nombre de cellules hépatiques détruites ou devenues « invalides ». Cet ictère rubine peut persister des mois ; il est réellement dû à la bilirubine.

Pourquoi cette différence ? Nous avons observé la bilirubine et biliverdine dans la peau, la bile et le sérum et dans les voies biliaires ; ce dernier examen fut fait sur des ictériques par autopsie ou opération. Si la bile est stagnante (obstacle ou épaississement) elle s'oxyde dans son trajet entre les canaux biliaires capillaires par les grandes voies vers l'ampoule de Vater. Transformée ainsi en partie en biliverdine, elle provoque l'ictère verdine.

Dans l'ictère rubine il en est autrement ; pas de stase biliaire, il n'y a pas d'oxydation de la bilirubine, pas de transformation en biliverdine. L'organisme est incapable d'oxyder ou de réduire la bilirubine en biliverdine dans les tissus ; la bilirubine reste de la bilirubine et est excrétée comme telle lorsque le foie est trop abîmé pour pouvoir se charger de son excrétion. Ceci est le cas dans l'ictère hépatotoxique acholurique. La présence de biliverdine où que l'on puisse la trouver est un témoin certain de stase biliaire.

Pourquoi n'y a-t-il pas oxydation de la bilirubine dans

les tissus, en fait n'importe où ailleurs que dans les voies biliaires? Nous répondrons que, quand la bile s'épaissit (même dans l'obscurité) il se forme de la biliverdine par oxydation de la bilirubine. La bile possède, vis-à-vis de la bilirubine, des propriétés oxydase-catalyque. Ce n'est qu'au cours de la stase dans les voies biliaires qu'elles peuvent agir. Lorsqu'on acidifie de la bile (normalement alcaline à P H = 8,4 environ). La bilirubine de cette bile se transforme bientôt en biliverdine. La stase ne modifie pas l'alcalinité et il ne s'agit évidemment pas ici de modification de concentration H comme facteur d'oxydation. Seulement le P H des tissus n'est pas suffisant pour transformer la bilirubine en biliverdine, au cours d'un véritable ictère bilirubinique pas plus que les tissus ne possèdent de propriétés oxydantes ou réductrices capables de transformer la bilirubine en biliverdine. Dans les ictères bilirubiniques il faut donc que la biliburine sorte telle par la bile ou les urines : elle représente le terme ultime du métabolisme sanguin.

Etudions maintenant l'ictère flavine et l'ictère mélasse L'ictère flavine se distingue de l'ictère rubine par le fait qu'il présente sa bilirubine sous forme de bilirubine indirecte (H. V. D. Bergh). Aujourd'hui tous les auteurs intelligents admettent qu'il s'agit de bilirubine fabriquée ailleurs que dans le foie ; la bilirubine indirecte est de la bilirubine anhépatique ; dissoute elle ne sort pas dans les urines. Nous voyons l'ictère flavine, cliniquement surtout, dans l'anémie grave, dans l'ictère hémolytique, dans les grandes ecchymoses (scorbut), les

cancers et les cirrhoses avec splénomégalie. Chez l'adulte c'est surtout la rate qui est le siège de la formation de la bilirubine indirecte. Elle peut aussi avoir lieu par érythrophagie dans le système réticulo-endothélial. Sauf dans les néoplasies cet ictère flavine présente une teinte plus claire que l'ictère rubine mais dans la même gamme; ceci n'est pas dû à une moindre concentration de bilirubine dans les tissus et dans le sérum (ce qui arrive d'ailleurs souvent) mais surtout parce que le fond de teint est plus pâle chez ces sujets plus ou moins anémiques. Mais ici, où l'H. V. D. Bergh est indirect il n'y a pas d'oxydation de la bilirubine qui supposerait une incubation assez longue dans l'intestin ou (cas pathologique) dans les grandes voies biliaires.

Pour ce qui est de l'ictère mélasse, tous les médecins connaissent la teinte brunâtre dans les ictères persistant des mois avec à la fin des conjonctives à peine subictériques, sorte d'imprégnation pigmentaire ».

Voici donc la classification que nous offre Brugsch, classification basée sur le comportement des tissus à la réaction du ferricyanure.

D'après lui, les résultats obtenus seraient les suivants :

Dans l'ictère rubine la réaction est toujours positive. Dans l'ictère flavine elle serait négative. Dans l'ictère verdine et mélasse négative également.

Voici le tableau qu'il nous donne résumant ses constatations :

DIAGNOSTIC		STADE DE LA MALADIE	COULEUR RÉACTION BRUGSCH	TAUX BILIRUBINE EN MG %	COULEUR TÉGUMENTS ICTÉRIQUES
Ictère simple acholurique, c'est-à-dire hépatotoxique	30-4	Avant Max. Ictère.	Bleu foncé.	10,9	Jaune brun.
	1-5	Après »	Bleu clair.	10,8	»
	15-5	Ictère pâlit.	Faiblt bleu.	3,45	Jaune.
	24-5	»	Bleu clair.	2,8	Jaune (à peine).
Même diagnostic chez un diabétique	2-3	Avant maximum.	Bleu foncé.	5,75	Jaune brun.
	20-3	Maximum.	»	8,4	Jaune chamois.
	30-3	En résolution.	Bleu clair.	3,9	»
	4-4	Après résolution.	Bleu faible.	0,6	Subictère.
Ictère au cours de dystrophie hépatique		8e semaine.	Bleu foncé.	10,4	Brun jaunâtre.
		12e semaine.	Bleu clair.	8,0	Jaunâtre.
Ictère simple acholurique		En résolution.	Bleu clair.	2,05	Jaune clair.

ICTÈRES MÉCANIQUES

Coliques hépatiques calculeuses.		Avant une crise.	0	1,6	Jaune.
Cancer foie et vésicule		Troisième mois.	Bleu clair.	8,9	Ictère prononcé.
Cancer voies biliaires			0	7,5	Vert jaunâtre.
Cancer pancréas			0	2,7	Vert jaune.
Ictère mécanique cause inconnue			0	2,6	Jaune vert.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION

Le réactif employé par Brugsch est le ferricyanure de potassium en solution à 1 % fraîchement préparé.

On pratique une injection intradermique d'un centimètre cube de cette solution. Nous faisons habituellement cette injection sur le thorax à mi-chemin entre la fourchette sternale et l'appendice xyphoïde ; elle est en général peu douloureuse.

Au bout d'un temps qui varie suivant les cas entre deux à trois minutes et une demi heure, on voit la petite boule intra-cutanée devenir d'un bleu plus ou moins intense ; cette coloration locale dure plusieurs heures, deux ou trois au moins, puis s'efface petit à petit. 24 heures après son apparition, elle n'est plus visible.

RÉSULTATS PERSONNELS

Voyons, maintenant que nous connaissons les conceptions de Brugsch et sa classification des ictères, ce que nous avons pu constater en pratiquant la réaction dans les différents cas examinés à la Maison Municipale de Santé.

Il nous a été impossible d'abord de pouvoir comme Brugsch le prétend, constater qu'une certaine catégorie d'ictères donnait une réaction constamment positive alors qu'une autre catégorie donnait une réaction constamment négative.

D'autre part Brugsch dit : La réaction est positive dans l'ictère rubine, dans les trois autres ictères, verdine, flavine, mélasse, elle est négative.

Nous lui répondrons qu'il est d'abord assez délicat de pouvoir, dans certains cas, faire une nette différenciation, et établir une ligne de démarcation entre les teintes qu'il envisage. Il se peut même que, quant à l'appréciation d'une coloration de la peau, deux observateurs soient en désaccord ; évidemment un ictère verdine très net ne saurait se confondre avec un ictère d'une des autres catégories et également aussi marqué, mais ce n'est pas toujours le cas. Nous avons vu un malade qui, à notre appréciation, avait un ictère type

rubine à la face et un ictère type verdine sur le thorax. Nous pensons qu'il vaut mieux se baser sur la clinique et nous sommes entièrement de l'avis de Dietrich quand il dit que les différentes teintes de la peau ictérique sont, d'après ses observations, indépendantes de la cause de l'ictère.

Quoi qu'il en soit, nous avons eu au moins un cas d'ictère verdine indiscutable qui nous a donné à deux reprises une réaction bleue extrêmement positive.

Il s'agissait d'une malade, Mme R..., 53 ans, entrée dans le service pour ictère très foncé datant de neuf ans à la suite de lithiase cholédocienne, avec un gros foie et de l'ascite. Ictère verdine remarquable.

Une première intradermo-réaction faite quelques jours après son arrivée nous donna un résultat très positif ; une seconde réaction pratiquée quinze jours plus tard nous donna le même résultat. La malade avait à ce moment un indice biliaire plasmatique de 8,8. La même réaction dans les urines fut nettement positive à ce moment-là. Voici donc un cas où la théorie de Brugsch s'est trouvée en défaut.

D'autre part, dans les cas d'ictère rubine que nous avons eu sous les yeux, la réaction n'a pas été constamment positive ; elle fut tantôt négative, tantôt positive.

Voici une observation très démonstrative que nous avons recueillie :

M. M..., 29 ans, entre le 27 mars, service Lecorché, n° 5. Ictère simple type rubine.

Le 28 mars, première intradermo-réaction au ferri-

cyanure qui s'avère négative. I. B. P. = 10,2. A ce moment le malade n'est pas très foncé.

Dans les jours qui suivent nous voyons les téguments se colorer de plus en plus. Le 1er avril, une deuxième intradermo-réaction est très nettement positive. A ce moment l'I. B. P. est redescendu à 8,26 ; l'H. V. D. Bergh est direct, immédiat = 14.16.

Quelques jours plus tard le malade pâlit et une troisième réaction faite cinq jours après la seconde est négative.

Nous pensons qu'une telle observation est intéressante : Elle montre bien en effet le parallèlisme qui existe entre la réaction et la densité colorante : Lors de la première réaction qui fut négative, l'I. B. P. était de 10,2 mais la bilirubine du plasma n'était pas encore parvenue à imprégner les tissus de façon suffisante pour que la réaction soit positive ; ce n'est que quelques jours plus tard alors que l'I. B. P. était redescendu à 8,2 que cette dernière fit son apparition ; elle coïncida avec la plus forte coloration de la peau.

Voici une seconde observation où l'intradermo-réaction donna un résultat négatif :

Mme M... Service Bourdon n° 12. Entrée le 10 mars 1930.

Ictère simple, peu coloré.

Réaction ferricyanure = O. I. B. P. = 7,2.

Une autre observation nous montre un résultat positif :

Mlle W..., 15 ans 1/2. Service Bourdon, n° 12, entrée le 19 mars.

Ictère simple, téguments assez colorés.

Réaction ferricyanure du 22 mars positive. I. B. P. = 8,8.

Nous voyons par ces observations que la réaction est loin d'être constamment positive dans les ictères rubine. Elle varie à notre avis suivant l'intensité de coloration des téguments. La recherche de l'indice biliaire plasmatique que nous avons fait au moment même de la réaction intradermique nous a permis de constater que toutes les fois qu'il était supérieur à 8 ou 9, nous avions un résultat positif, sinon au moment même, du moins dans les jours qui suivaient.

Nous avons pu observer un cas d'ictère type mélasse qui fut positif à la réaction au ferricyanure.

M. R..., 48 ans. Service Bourdon, n° 2.

Cirrhose hypertrophique. Gros épanchement pleural.

Ictère grave avec signes méningés. Kernig, raideur de la nuque.

Réaction ferricyanure du 15 mars = O. ; I. B. P. = 6,8.

Le 12 avril réaction ferricyanure positive. I. B. P. = 8,06.

H. V. D. Bergh direct, immédiat = 12,48.

Dans l'anémie pernicieuse nous avons trouvé, comme Brugsch, la réaction négative.

Mme B..., 27 ans. Service Lecorché, n° 2.

Entrée le 25-2-30.

Ulcus duodénal, anémie pernicieuse. Subictère.
Le 10-3-30, réaction ferricyanure négative.

Dans l'ictère hémolytique la réaction fut également sans résultat.

Mme D..., 44 ans. Service Bourdon n° 20.
Ictère hémolytique et anémie fébrile.
Gros foie, grosse rate.
Réaction ferricyanure négative.

M. P...
Ictère hémolytique ayant nécessité une splénectomie.
Réaction ferricyanure négative.
Ces derniers ictères, fait à noter, sont en général peu colorés.

Au cours des cirrhoses, nous eûmes des résultats tantôt positifs tantôt négatifs.

M. V..., 56 ans. Service Bourdon, n° 12.
Cirrhose plus ascite, foie gros, rate percutable.
Réaction ferricyanure = 0.

M. M..., 52 ans. Service Bourdon n° 15.
Entré le 8 avril.
Cirrhose éthylique. Subictère des conjonctives. Ascite libre, abondante.
Le 9 avril réaction ferricyanure négative. I. B. P. = 8,2.
Le 11 avril réaction ferricyanure positive. I. B. P. = 18,2.
H. V. D. Bergh direct, I' = 7,28.

Dans un cas de néoplasme vésiculaire avec ictère chronique par obstruction nous avons trouvé une réaction positive.

M. B... Service Bourdon, n° 2.

Néo vésiculaire foie gros, douloureux, grosse vésicule, ictère grave (Ictère type verdine très net).

Réaction ferricyanure positive.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Quelle est donc, d'après l'auteur, la signification de cette réaction et à quoi est-elle due ?

D'après lui la réaction positive, c'est-à-dire le bleuissement de la boule intracutanée est due à une réaction de tranformation du fer. Au point de vue chimique, on sait que le fer peut donner deux séries de combinaisons. Les composés au minimum ou ferreux (FeO, $FeCl^2$, So^4Fe), dans lesquels le fer est bivalent, et des composés au maximum ou ferriques (Fe^2O^3, Fe^2Cl^6) où le fer est hexavalent. Ce serait la réaction du ferricyanure de potassium sur le fer bivalent en dépôt dans les téguments qui donnerait cette coloration bleue.

On assisterait en somme *in vivo* à l'équivalent de ce qui se passe *in vitro* c'est-à-dire à la formation du précipité bien connu bleu de France ou de Turnbull.

Que faut-il penser d'une semblable théorie ?

Il nous semble qu'on ne peut affirmer *a priori* qu'une pareille réaction puisse avoir lieu dans les tissus. En effet, chimiquement parlant, cette transformation ne peut se faire qu'en milieu acide. Or, le pH des tissus à l'état normal est supérieur à 7, donc de réaction légère

ment alcaline. D'autre part, il semble que, d'après quelques observations recueillies par MM. Vérain et Chomette, le pH du sang augmente dans certains ictères. Ces auteurs ont recueilli trois observations d'ictères par hépatite ou les pH étaient dans le sang respectivement de :

7,51 dans un cas d'ictère toxique ;
7,53 dans un cas d'ictère catarrhal infectieux ;
7,48 dans un cas analogue

Il serait donc pour le moins improbable que, le pH sanguin augmentant et allant vers l'alcalose, celui des tissus aille en sens inverse et évolue vers l'acidose. Au reste, il faudrait pour que la réaction se produise dans les tissus un pH qu'il est impossible de pouvoir admettre.

Voici d'ailleurs ce qu'écrivait Dietrich dans un article à ce sujet :

« Nous avons pu constater dans notre clinique qu'effectivement la réaction de Brugsch est négative chez les sujets normaux et chez les ictériques à teinte verdâtre. Elle est régulièrement positive dans les ictères tirant sur le brun ou l'orangé et alors parallèle à l'ictère. Cependant, les différentes teintes de la peau ictérique étaient indépendantes de la cause de l'ictère dans nos observations. La seule chose qu'on puisse dire c'est que la teinte verdâtre correspondait à une bilirubinémie basse tandis que la teinte brune orangé correspondait à une bilirubinémie élevée.

Dès que la bilirubinémie dépasse 2 à 3 milligr. % on

voit la réaction bleue positive, l'intensité de la réaction croît avec l'intensité de l'ictère.

J'explique la réaction ainsi : Il est de prime abord invraisemblable qu'il s'agisse de réaction due à du fer bivalent : on sait, en effet, que la réaction bien connue de Turnbull ne peut s'effectuer qu'en milieu acide : une recherche avec des solutions tampons nous a permis de constater qu'à un pH de 1,5 elle est tout juste positive. C'est là son seuil extrême vers le côté alcalin. Si le pH dépasse 1,5 on n'obtient plus de bleuissement du fer bivalent : or, ce taux ne peut être atteint dans la boule intracutanée de solution injectée.

La bilirubine peut, d'autre part, être oxydée par le ferricyanure de potassium qui est très réductible. Nous avons mis en présence une solution de ferricyanure de K à 1 % avec sérum ictérique, bile, urine bilirubinique, et solution de bilirubine. Il y eut chaque fois apparition de la teinte verte. Avec de la lessive de soude on obtenait une réaction analogue à la réaction de Gmelin, dans l'ordre suivant de haut en bas : vert, vert bleu, violet, rouge, jaune. Nous y voyons des signes de continuation de l'oxydation. Mettant une goutte de ferricyanure de K sur du papier filtre préalablement trempé dans du sérum ictérique, on obtient de nouveau une teinte bleue : celle-ci est parallèle comme intensité à l'ictère ; si le sérum contient moins de 2 milligr. % de bilirubine, la réaction n'est plus visible. L'hémoglobine et l'hématine ne donnent pas *in vitro* cette réaction.

Si à 0,1 cc. de solution de ferricyanure de K. à 1 %

on ajoute 0,2 cc. de solution de bilirubine pure et qu'avec une solution de 10 cc. de phosphates à 1/3 molec. comme tampon on cherche les pH, on a le résultat suivant :

de pH 4,5 à 6. . . coloration jaune
de pH 6,5 à 7. . . coloration verte
de pH 7,2 à 9. . . coloration bleue verdâtre

Les solutions de bilirubine seules, ainsi que les solutions de ferricyanure de K seules, ne changent pas de couleur aux différents pH. Il semble bien que des modifications dans les concentrations des ions H, telles qu'on les rencontre *in vivo*, physiologiquement ne peuvent pas influer sur ce phénomène ».

Brugsch répond à cet article disant qu'il s'attendait à cette objection, mais que lorsqu'on a vu l'intense teinte bleue obtenue dans les ictères acholuriques et dans les formes dystrophiques on se demande comment les spécialistes en pigments biliaires ont pu négliger une telle question.

La réaction, ajoute-t-il, n'est positive que dans l'ictère acholurique dit ictère hépatotoxique, et elle est parallèle à l'ictère ; elle est négative dans l'ictère mécanique et négative dans l'ictère hémolytique ainsi que dans l'anémie pernicieuse. D'après quelques cas elle serait positive dans les ictères par néoplasme du foie. Je vais donc répondre à Dietrich qu'il ne s'agit que d'une concentration de la bilirubine pour produire les différentes teintes d'ictère, que dans les ictères à réaction négative et dans ceux à réaction positive c'est toujours de la

bilirubine qui teinte la peau. Donc, le bleuissement dans l'ictère acholurique est-il dû à une réaction de transformation d'ictère ou bien à une oxydation de la bilirubine. Dietrich fait remarquer que la réaction au ferricyanure de K pour la mise en évidence du fer bivalent ne peut avoir lieu qu'en milieu acide ; je pense que cette opinion est erronée. Nous avons vérifié que la formation de complexes de sels qui est à la base de la réaction de Turnbull, peut avoir lieu aussi bien en milieu acide que faiblement acide ; si on sert d'HCl concentré comme liquide de solution, il n'y a pas de bleuissement ; dans des solutions alcalines le complexe de sels est instable.

On ne peut pas contrôler ce phénomène avec des solutions tampons, spécialement pas avec des tampons au phosphate car les sels d'acide phosphorique peuvent former des complexes stables nouveaux avec le fer bivalent ; pour se débarrasser dès lors des phosphates, il faut ajouter un excès de HCl ; il ne faut donc pas s'étonner si, dans les solutions à tampons aux phosphates, il faut acidifier fortement le milieu pour obtenir le bleuissement.

Les expériences suivantes montrent bien que la concentration du fer dans la peau, ainsi que le pH des tissus sont suffisants pour permettre à la réaction de se produire avec l'intensité qu'on observe dans l'ictère acholurique.

Exemple : Prenons une solution de ferrosulfate (So^4 Fe $7H^20$) en dilution aqueuse décroissante : prenons le pH, puis, à l'aide de ferricyanure de K pro-

voquons le bleuissement. Voici le tableau obtenu :

SO^4Fe en solution	pH	1 goutte ferricyanure de K
1 %	3,83	bleu foncé avec précipité
0,5 %	3,99	bleu foncé avec précipité
0,1 %	4,33	bleu foncé avec précipité
0,05 %	4,61	bleu foncé avec précipité
0,01 %	5,00	bleu foncé sans précipité
0,005 %	5,27	bleu clair
0,001 %	6,53	vert

La dilution de 0,001 % de SO^4Fe correspond à une concentration en fer de 0,9 mg. en 100 cm^3 de solution ; le SO^4Fe par le fait de sa dissociation en cathions SO^4 et en anions fe est relativement acide : D'où réaction acide des fortes dilutions. Néanmoins la réaction bleue peut avoir lieu à des pH que nous trouvons dans l'organisme ; nous étudierons ultérieurement le taux de fer exact où la réaction commence à ne plus paraître bleue, mais verte. Cela doit être encore 0,2 et 1 mg. de fer pour 100 cm^3 de liquide. La condition pour l'apparition de la réaction dans les tissus est donc celle-ci : qu'il y ait présence de fer bivalent à des concentrations données ; la contre épreuve consiste en ceci : injecter dans la peau de n'importe quel sujet un peu de solution étendue de SO^4Fe, puis quand c'est résorbé, injecter la solution de ferricyanure de K on assiste à l'apparition d'une réaction bleue typique : elle reste des heures intacte, des jours même avec une solution un peu concentrée.

Maintenant contrôlons ce que dit Dietrich à propos

de réaction Brugsch = oxydation de bilirubine ; il dit :

Sérum ictérique et quelques gouttes de ferricyanure à 1 % ;

Bile ictérique et quelques gouttes de ferricyanure à 1 % ;

Urine bilirubinique et quelques gouttes de ferricyanure à 1 % ;

Solution pure de bilirubine et quelques gouttes de ferricyanure à 1 %.

On obtient une teinte verte ou bleue verdâtre ; si l'on ajoute de la lessive de soude on a un phénomène analogue à la réaction de Gmelin et les couleurs suivantes de haut en bas : vert, vert bleu, violet, rouge, jaune : c'est un témoin de la continuation de l'oxydation de la bilirubine par le ferricyanure en solution fortement alcaline.

Je vais objecter : ce n'est pas comparable : la lessive de soude change les conditions. On sait que la présence de la lessive de soude à 10 % peut déjà changer la bilirubine en biliverdine. Il se peut en outre que le ferricyanure de K puisse encore hâter ce processus, ceci en ce qui concerne les réactions avec la bilirubine pure. Dietrich analyse celle-ci (ses rapports avec le ferricyanure de K) en étudiant une série de solutions de bilirubine en tampons. La solution de bilirubine pure devient, à un pH de 7 à 9 immédiatement bleue, parfois seulement au bout de trente minutes. Je ne sais pas si la solution de bilirubine pure (de Homburg et C^ie^) employée par Dietrich était réellement dépourvue de fer ?

Brugsch a repris, dit-il, les expériences de Dietrich en tamponnant avec une solution de phosphates à m/15 au lieu de m/3 et se servant de bilirubine fabriquée à partir de calculs biliaires et débarrassée de tout fer, puis en se servant de bilirubine de Gubler et Cie. En aucun cas, dit-il, de pH 4,49 à pH 9,18 il n'a vu de teinte bleue, surtout pas entre 7 et 9 comme le disait Dietrich.

Ce dernier a donc dû employer une bilirubine qui contenait du fer et les teintes vertes et bleues qu'il a observées dans la réaction du ferricyanure sur le sérum des ictériques et la bile pure, sont dues à la présence de ferro combinaisons dans la bile.

***

Pour notre compte personnel nous avons pratiqué souvent la recherche de la réaction dans les urines lorsqu'elle se révélait positive dans les téguments. Nous l'avons trouvée régulièrement positive dans ces cas-là même en faisant des dilutions fractionnées de l'urine avec de l'eau distillée. Or l'urine ne contient pas de fer ; nos constatations en cela sont parallèles à celles de Dietrich et de Hollos.

Pour ce qui est de la réponse que Brugsch fait au sujet des constatations de Dietrich celle-ci ne nous paraît pas très probante. Pourquoi persister à croire que Dietrich emploie de son côté une bilirubine impure contenant du fer alors que lui-même est persuadé que la sienne en est dépourvue.

Sa contre épreuve au So^4Fe ne prouve rien que ceci : C'ést que la réaction de Turnbull peut se produire dans les téguments si on y introduit du fer. Nous n'avons d'ailleurs jamais nié la réalité de cette réaction et pensons seulement que dans les cas qui nous occupent cette dernière est due à la bilirubine.

CONCLUSIONS

La technique que nous propose Brugsch, et d'après laquelle il aboutit à sa classification des ictères, consiste en l'injection intra-dermique d'un cm^3 d'une solution de ferricyanure de potassium à 1 %. Le bleuissement des téguments au point injecté indique une réaction positive.

Cette réaction a pour objet, selon l'auteur, la mise en évidence dans les téguments du fer bivalent s'y trouvant en dépôt et se rencontrerait d'une façon constante dans une certaine catégorie d'ictères qu'il nomme, d'après la teinte qu'ils communiquent à la peau, ictères *rubine*. Elle serait par contre négative dans les ictères dits *Verdine, Flavine, Mélasse.*

Les résultats de nos recherches effectuées à ce sujet nous amènent à penser de façon différente. Nous croyons qu'on peut, *à priori*, admettre que la coloration bleue dans les cas de réaction positive, est due à une transformation de la bilirubine ; en tous cas les expériences faites se sont montrées concluantes dans ce sens. Toutes nos réactions positives, qui se produisirent d'ailleurs aussi bien dans une catégorie d'ictères que dans

les autres, ont été parallèles au point de vue intensité à la bilirubinémie et à la coloration plus ou moins accusée des tissus. En cela nos constatations sont identiques à celles de Dietrich et de Hollos. Comment d'ailleurs expliquer la variation de la réaction chez un même malade autrement que par la variation de la densité colorante.

Sans vouloir assigner un seuil au-dessus duquel la réaction commencerait à devenir positive, nous croyons qu'il faut pour la produire une assez forte bilirubinémie ; les recherches de l'indice biliaire plasmatique semblent jusqu'à présent nous donner raison sur ce point.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Brugsch. — Zur analyse des icterus (*Deutsche Médizinische Wochensch*, 1929, t. I, p. 687-688).

Brugsch. — Uber meine neue icterustheorie (*Deutsche Médizinische Wochenschr.*, 1930, n° 2, p. 48).

Brugsch. — Die intrakutanreaction mit ferryzyankalli beim icterus (*Deutsche Médizinische Wochenschr.*, 1929, t. II, p. 1332-1334).

Brugsch. — Zur analyse des icterus (*Med. Klinik*, n° 12, 1930, p. 409-411).

Dietrich. — Zur analyse des intrakutanen ferrizyankali reaction nach brugsch (*Deutsche Medizinische Wochenschr.*, n° 30, t. II, 1929, p. 366, 1284).

Fiessinger Noël. — Classification pathogénique et clinique des ictères de l'adulte. Extrait de la Revue Générale de Clinique et de thérapeutique (*Journal des praticiens*, 1910).

Fiessinger Noël et Louis Lyon-Caen. — Rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux (*Extrait du Journal de physiologie et de pathologie générale*, n° 6, novembre 1910).

Fiessinger Noël. — Les syndromes ictériques (*Journal des praticiens*, 26 octobre 1929).

Froin. — Les hémorragies sous-arachnoïdiennes et le

mécanisme de l'hématolyse en général (*Thèse Médecine*, Paris, 1904-1905).

Guillain G. et J. Troisier. — Physiologie pathologique de l'hématone pleural traumatique. La biligénie hémolytique locale (*Semaine médicale*, mars 1909, p. 133).

Guillain G. et J. Troisier. — La formation des pigments biliaires par hémolyse dans les séreuses. Contribution à l'étude des ictères hémolytiques locaux (*Revue de Médecine*, juin 1909, p. 459).

Hollos. — Untersuchungen u. Kritische Bemerkungen über die neüe Icterustheorie von Brugsch (*Deutsche Médizinische Wochenschr.*, n° 47, 1929, p. 1968).

Hulse. — Zur Frage des Hestochemischen Eisennachweises in des haut beim Icterus (*Deutsche Médizinische Wochenschr.*, n° 47, t. II, p. 1967, année 1929.

Labbé M. et Nepveux. — Acidose et alcalose. Physiologie, pathologie thérapeutique.

Verain et Chometle. — Le Ph. en biologie.

Versen H. V. — Zur analyse des intrakutanen ferryzyankali reaction nach brugsch (*Deutsche Médizinische Wochenschr.*, n° 34, 1929, p. 1442).

Weill O. — Sur la biligénie locale (*Journal médical de Bruxelles*, 1909, n° 41).

Widal, Abrami et Brulé. — Les ictères d'origine hémolytique (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908).

Widal et Joltrain. — Biligénie hémolytique locale dans l'hémorragie méningée (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, t. XXI, n° 5, septembre 1909, p. 641-653).

1930. St-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC.